


2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p><u>Uwaga nr 1</u></p> <p>Rozdz. 3.1.2.2., tabela nr 5 na str. 14</p>	
<p><u>Uwaga nr 2</u></p> <p>Rozdz. 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej, str. 23</p>	<p><u>Dotyczy komentarza analityków Agencji:</u></p> <p><i>„Dane KRN i dane pochodzące z NFZ dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej nieznacznie się różnią (3800 vs 3396). Niemniej przyjmując powyższe wartości jako wartość min. i max oraz uwzględniając opinię eksperta klinicznego, iż u 25% pacjentek występuje mutacja BRCA1/2, a 90% tej populacji będzie mogło zastosować olaparyb, oszacowano, iż populacja pacjentek, które będą stosowały olaparyb po pierwszej linii leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny obejmują od 764 do 855 osób.”</i></p> <p>Należy zdecydowanie podkreślić znaczne przeszacowanie liczebności populacji chorych, które będą stosowały olaparyb po pierwszej linii leczenia w komentarzu Analityków Agencji. W powyższych oszacowaniach wzięto jedynie pod uwagę liczbę zachorowań na raka jajnika oraz odsetek częstości występowania mutacji BRCA1/2 (przy założeniu, że u 90% chorych będzie można zastosować olaparyb) – <u>bez uwzględnienia pozostałych kryteriów włączenia do programu</u>, w tym odsetka zaawansowania nowotworu, stopnia zróżnicowania (G2/G3), czy odsetka wykonywanych badań genetycznych w kierunku mutacji BRCA1/2. Uwzględnienie tylko tych parametrów znacznie ogranicza liczebność pacjentek z nowo zdiagnozowanym nowotworem, jakie będą mogły być leczone w ramach wnioskowanego programu (przykładowo: nowotwór w stadium zaawansowanym występuje u [REDACTED] w momencie diagnozy, dodatkowo stopień zróżnicowania G2/G3 występuje u [REDACTED] chorych, zaś odsetek pacjentek, które poddawane są badaniom genetycznym w kierunku detekcji mutacji BRCA 1/2 wynosi [REDACTED]).</p> <p>Zgodnie z AWA na str. 88 (tabela 41) liczebność pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika ze wskazaniem określonym we wniosku wynosi [REDACTED].</p>
<p><u>Uwaga nr 3</u></p> <p>Rozdz. 4.1.3.2. Str. 42-43</p>	<p><u>Dotyczy: ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>„Wyniki badań SOLO1 wykazały poprawę w zakresie przeżycia bez progresji choroby u pacjentów stosujących olaparyb w tabletkach w porównaniu z placebo. Jednakże wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu nie osiągnęły dojrzałości i nie jest jasne w jakim stopniu poprawa w zakresie przeżycia bez progresji choroby może przełożyć się na wyniki uzyskane dla przeżycia całkowitego. Wyniki końcowe badania SOLO2 mogą jednak sugerować powiązanie surogatowego punktu końcowego jakim jest PFS z przeżyciem całkowitym pacjentek przyjmujących olaparyb w analizowanych wskazaniach.”</i>

Wyjaśnienie:

Wnioskodawca zgadza się z Analitykami Agencji, iż wyniki końcowej analizy OS z badania SOLO2 mogą sugerować uzyskanie istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy olaparybem a placebo także w badaniu SOLO1.

Zostało to także potwierdzone przez NICE, gdzie eksperci kliniczni powołali się także na wyniki z innych badań klinicznych, z których wynika, że korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji mogą przekładać się na przeżycie całkowite.

Eksperti kliniczni z NICE wskazują także jednocześnie na najnowsze dane z badania Study19, gdzie po 10 latach od rozpoczęcia leczenia 10% pacjentek pozostawało wolnych od progresji choroby, co oznacza wyleczenie choroby. Ponadto, cytowany przez ekspertów z NICE przegląd systematyczny Sundar 2012 pozwolił określić (na podstawie 37 badań dotyczących zaawansowanego, nowo zdiagnozowanego lub nawrotowego raka jajnika), że związek między wzrostem PFS a wzrostem OS wynosi 1:1. Wyniki dwóch badań dotyczące leczenia I linii zaawansowanego raka jajnika (GOG-172 i JGOG-3016 włączonych do ww. przeglądu) sugerują, że zależność ta mogłaby wynosić od 1:2 lub więcej. Na podstawie tych danych NICE stwierdził, że stopień, w jakim przedłużenie PFS przełoży się na przedłużenie OS jest niepewny, ale oczekuje się, że leczenie olaparybem wydłuży życie.

Wyniki finalnej analizy przeżycia całkowitego (OS) z badania SOLO2 wskazują, że zastosowanie terapii podtrzymującej olaparybem w miejsce placebo w populacji z rakiem nawrotowym pozwala na istotne klinicznie i statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) o ponad rok (16,3 mies.) po uwzględnieniu korekty cross-over.

Uzyskana korzyść w zakresie OS (różnica median 16,3 mies. dla olaparybu względem placebo) jest bardzo istotna z punktu widzenia przedłożonych analiz HTA, ponieważ stanowi potwierdzenie słuszności założenia, że w przypadku leczenia olaparybem zysk w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu, tj. PFS (różnica median PFS w SOLO-2 wyniosła 13,6 mies. na korzyść olaparybu względem placebo), przekłada się na istotną klinicznie i statystycznie korzyść w zakresie OS w stosunku co najmniej 1:1. **Wykazana w badaniu SOLO2 zależność PFS do OS (1:1), pozwala również sądzić że także w przypadku leczenia nowo zdiagnozowanego nowotworu (badanie SOLO1), estymowana korzyść w zakresie mediany PFS dla olaparybu w porównaniu z placebo wynosząca 36,1 mies. (ponad 3 lata), może przełożyć się na analogiczny zysk w zakresie długości czasu przeżycia całkowitego OS.**

Podsumowując, uzyskanie istotnej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy olaparybem a placebo w badaniu SOLO2 uprawdopodobnia założenie o przełożeniu zysku w zakresie przeżycia bez progresji choroby na zysk dotyczący przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1.

Tym samym podniesiona w AWA niepewność co do stopnia, w jakim poprawa w zakresie przeżycia bez progresji choroby może przełożyć się na wyniki uzyskane dla przeżycia całkowitego będzie bardzo ograniczona.

- „Projekty badań SOLO1, SOLO2 i Study 19 zakładały brak możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami PARP w przypadku progresji choroby (brak crossover), niemniej pacjentki kończące terapię w badaniu mogły rozpoczynać terapię inhibitorami PARP, w tym olaparybem w ramach innych badań klinicznych.

W efekcie, w kolejnych liniach leczenia w badaniu SOLO1 20/260 (7,7%) pacjentek z grupy olaparybu i 49/131 (37,4%) pacjentek z grupy stosującej placebo otrzymywało olaparyb w kolejnych liniach leczenia (EPAR 2019). W badaniu SOLO2 (abstrakt Poveda 2020) wskazano, iż 38% pacjentek w ramieniu placebo i 10% pacjentek w ramieniu olaparybu otrzymywało inhibitory PARP w kolejnych liniach leczenia. W badaniu Study 19 również pacjenci z ramienia placebo stosowali inhibitory PARP w kolejnych liniach, w tym w populacji pacjentów z mutacją BRCA (13/42). Powyższe może mieć wpływ na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu względem placebo. W badaniu SOLO2 przeprowadzono analizę przeżycia z użyciem metody RPSFT(ang. Rank Preserving Structural Failure Time), pozwalającej na korektę wpływu crossover na wyniki badania. Również w badaniu Study 19 przeprowadzono korektę, jednak dla całej populacji badania, a nie dla pacjentek z mutacją BRCA (AWA z 2016 r.).”

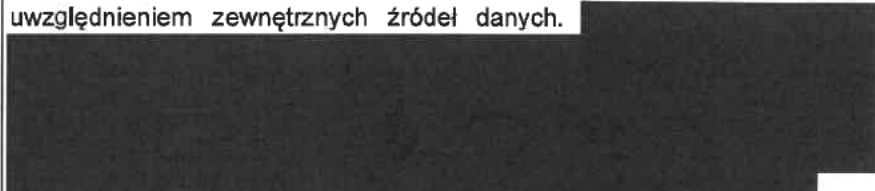
Wyjaśnienie:


Efekt cross-over w badaniu SOLO2 w ramieniu placebo na poziomie 38% wskazuje, że wyższy odsetek pacjentek otrzymywało kolejną terapię PARP po progresji choroby, niż w grupie olaparybu (gdzie cross over: 10%). Mogło to bardziej wpływać na uzyskanie lepszych efektów klinicznych w grupie placebo, niż w grupie olaparybu, a pomimo tego w populacji FAS (bez korekty cross-over) odnotowano istotną klinicznie poprawę w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego – różnica ta wyniosła 12,9 miesięcy na korzyść olaparybu (HR=0,74 (95% CI: 0,54-1,00); p=0,0537], co w opinii autorów badania Poveda 2020 oznacza bezprecedensowy wynik terapii.



Należy jednak podkreślić, że zastosowanie olaparybu po progresji choroby w ramieniu placebo nie jest leczeniem podtrzymującym odpowiedź uzyskaną na uprzedniej chemioterapii, ponieważ ma charakter leczenia aktywnego. W warunkach wnioskowanego programu lekowego takie zjawisko jak w badaniu (cross-over) nie będzie obserwowane, ponieważ warunkiem otrzymania leczenia olaparybem jest uzyskanie „całkowitej lub częściowej wg kryteriów RECIST odpowiedzi na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny”.

Biorąc pod uwagę zbliżony odsetek pacjentek z grupy badanej oraz grupy placebo, które otrzymywały olaparyb w kolejnych liniach leczenia w badaniu SOLO1 (odpowiednio 7,7% oraz 37,4%) jak w badaniu SOLO2 (odpowiednio u 10% i 38%), **można oczekiwać, że ostateczne wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) z badania SOLO1, pomimo obecności zjawiska cross-over, również wskażą na istotną poprawę przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania olaparybu w podtrzymującym leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją**

	<p>w BRCA, analogicznie jak w badaniu SOLO2 u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika.</p>
<p>Uwaga nr 4</p> <p>Rodz. 4.1.4.; Str. 44-45</p>	<p><u>Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy</u> Dotyczy: dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili własne oszacowania dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby dla 4. roku obserwacji z badania SOLO1. Nie wskazano jednak danych wejściowych ani publikacji, z której wyekstrahowano dane do obliczeń.” <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dane dotyczące odsetka pacjentek wolnych od progresji choroby lub zgonu dla 1., 2., 3. i 4. roku oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meiera, przedstawione na początku rozdziału 5.1. AKL Wnioskodawcy tj. we fragmencie: „Określone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od progresji choroby lub zgonu wynosiły w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. roku: 88% vs 51%, odpowiednio w grupie leczonej olaparybem oraz w grupie otrzymującej placebo; • 2. roku: 74% vs 35%; • 3. roku: 60% vs 27%; • 4. roku: 53% vs 11% [1].“ <p>Zostały one wyekstrahowane z referencyjnej publikacji dla badania SOLO1 tj. [1] w AKL: Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505 – strona 2499 oraz Suplementu (Supplementary Appendix) – wykres S1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Wnioskodawca nie przedstawił w wyczerpujący sposób porównania jakościowego skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w tabletkach na podstawie badania SOLO2 i olaparybu w kapsułkach na podstawie Study 19 w populacji pacjentek z rakiem nawrotowym, pomimo iż olaparyb w kapsułkach stanowi właściwy komparator dla wnioskowanej technologii. W analizie głównej wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki badania SOLO2.” <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przeprowadzenie porównania pośredniego między olaparybem w postaci tabletek, a olaparybem w kapsułkach było metodologicznie nieuzasadnione, co potwierdzili Analitycy Agencji na str. 49 AWA: „Niemniej ze względu na znaczną heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego (wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przeprowadził porównani epośrednie dla dwóch punktów końcowych).” W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił jednak jakościowe zestawienie wyników badania Study19 oraz SOLO2 dla 4 punktów końcowych.</p> <p>Dodatkowo o porównywalnym efekcie klinicznym obu postaci olaparybu, tj. w formie tabletek oraz kapsulek, świadczy analiza Blecharz 2019 (referencja 188</p>

	<p>w AKL) przeprowadzona w oparciu o wyniki leczenia obserwowane w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce, gdzie wykazano, że efektywność kliniczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników osiągniętych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym założono czas do przerwania leczenia jako surogat PFS – co jest uzasadnione biorąc pod uwagę zapisy obowiązującego programu lekowego nr B.80 z olaparybem, w tym progresję choroby podstawowej w trakcie leczenia jako kryterium wyłączenia z programu lekowego).</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Wnioskodawca w Analizie klinicznej pominął prezentację informacji dotyczących efektu crossover w badaniach oraz krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1, pomimo ich istotnego znaczenia w kontekście analizy ekonomicznej.” <p><u>Wyjaśnienie:</u> W rozdz. 9 (Dyskusja) odniesiono się do zjawiska cross-over w badaniu klinicznym w kontekście jego zakłócającego wpływu na ocenę długoterminowych efektów leczenia i przeżycia chorych. Krzywe Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1 nie zostały zaprezentowane w AKL ze względu na znaczną niedojrzałość dostępnych danych, a mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Ponadto, biorąc pod uwagę zbliżony odsetek pacjentek z grupy badanej oraz grupy placebo, które otrzymywały olaparyb/inhibitor PARP w kolejnych liniach leczenia w badaniu SOLO1 (odpowiednio 7,7% oraz 37,4%) jak w badaniu SOLO2 (odpowiednio: 10% i 38%), można oczekiwać, że ostateczne wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) z badania SOLO1, pomimo obecności zjawiska cross-over, również wskażą na istotną poprawę przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania olaparybu w podtrzymującym leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, analogicznie jak w badaniu SOLO2.</p>
<p><u>Uwaga nr 5</u> Rozdz. 5.3., tab. 40, Str. 78-79 oraz str. 113</p>	<p><u>Dotyczy modelowania OS w analizie ekonomicznej</u></p> <p>Ze względu na dojrzałość danych OS z badania SOLO-1 na poziomie 21%, w analizie przeprowadzono ekstrapolację danych OS z badania z uwzględnieniem zewnętrznych źródeł danych.</p>  <p>Cytowany przez ekspertów z NICE przegląd systematyczny Sundar 2012 pozwolił określić (na podstawie 37 badań dotyczących zaawansowanego, nowo zdiagnozowanego lub nawrotowego raka jajnika), że związek między wzrostem PFS a wzrostem OS wynosi 1:1. Wyniki dwóch badań dotyczące leczenia I linii zaawansowanego raka jajnika (GOG-172 i JGOG-3016 włączonych do ww. przeglądu) sugerują, że zależność ta mogłaby wynosić od 1:2 lub więcej. Na podstawie tych danych NICE stwierdził, że stopień, w jakim przedłużenie PFS przełoży</p>

	<p>się na przedłużenie OS jest niepewny, ale oczekuje się, że leczenie olaparybem wydłuży życie.</p> <p>Ponadto, zastosowanie zastępczego punktu końcowego do przewidywania niedojrzałego OS zostało m.in. zaakceptowane przez NICE w przypadku niraparybu stosowanego w leczeniu platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika (TA528) [referencja 103 w Analizie Ekonomicznej]. W tym przypadku wzrost OS po zastosowaniu inhibitora PARP oszacowano na podstawie wielokrotności obserwowanego wzrostu PFS w zakresie od <u>1:1</u> (OS wzrośnie w takim samym stopniu jak PFS) do <u>2:1</u> (OS wzrośnie dwukrotnie więcej niż PFS).</p> <p>Należy zauważyć, że uzyskana korzyść w zakresie OS w badaniu SOLO2 (różnica median 16,3 mies. dla olaparybu względem placebo) jest bardzo istotna z punktu widzenia przedłożonych analiz HTA, ponieważ stanowi potwierdzenie słuszności założenia, że w przypadku leczenia olaparybem zysk w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu, tj. PFS (różnica median PFS w SOLO-2 wyniosła 13,6 mies. na korzyść olaparybu względem placebo), przekłada się na istotną klinicznie i statystycznie korzyść w zakresie OS w stosunku co najmniej 1:1. <u>Wykazana w badaniu SOLO-2 zależność PFS do OS (1:1). pozwala również sądzić że także w przypadku leczenia nowo zdiagnozowanego nowotworu (badanie SOLO-1). estymowana korzyść w zakresie mediany PFS dla olaparybu w porównaniu z placebo wynosząca 36,1 mies. (ponad 3 lata). może przełożyć się na analogiczny zysk w zakresie długości czasu przeżycia całkowitego OS.</u></p> <p>Dodatkowo uznano, że założenia modelowania będą obserwowane w praktyce klinicznej, gdyż wyniki zakończonych już badania Study19 (badanie oceniające skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, tj. uwzględniające pacjentki z gorszym rokowaniem niż pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem) świadczą, że efekt kliniczny inhibitora PARP stosowanego w leczeniu podtrzymującym przekłada się na korzyści kliniczne obserwowane w kolejnych liniach leczenia (mniejszy odsetek pacjentek z nawrotem choroby) i docelowy wzrost przeżycia całkowitego. W badaniu Study19 w miarę wzrostu dojrzałości danych (dłuższy okres obserwacji każdej z pacjentek włączonych do badania, większa liczba zgonów przy mniejszej liczbie odciętych obserwacji) zaobserwowano stopniowe oddalanie się od siebie krzywych Kaplan-Meier przeżycia całkowitego pacjentek z grupy olaparybu i pacjentek z grupy placebo nawet po zakończeniu stosowania porównywanych opcji.</p> <p>Analogicznych obserwacji dokonano ostatnio na podstawie wyników badania SOLO-2 (badanie oceniające skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika), gdzie również przy dojrzałej analizie zaobserwowano znacznie dłuższe OS w grupie badanej względem grupy kontrolnej, nawet bez korekty efektu cross-over.</p>
<p>Uwaga nr 6 Rozdział 5.3.1., Str. 79 oraz str. 81-82</p>	

	
<p>Uwaga nr 7 Rozdz. 6.3.1, Str. 94</p>	<p>Dotyczy długości terapii olaparybem w analizie wpływu na budżet: <i>„Oszacowana średnia czasu leczenia olaparybem (tabletki) [redacted], natomiast medianę bezpośrednio w badaniu oszacowano na poziomie 19,4 mies. (95% CI: 14,9; 26,9). Należy zauważyć, iż raportowana mediana wraz z przedziałem ufności nie sugeruje tak długiego czasu stosowania olaparybu (połowa pacjentów leczona była przez okres ok. 20 miesięcy)”</i></p> <p>Mediana, jako wartość środkowa w uporządkowanym szeregu obserwacji, nie uwzględnia wartości skrajnych – czyli długości czasu terapii pacjentek, które są na terapii przez długi okres czasu. Długi średni okres stosowania olaparybu, wynikający z jego wysokiej skuteczności został potwierdzony w badaniu Study19 [redacted]</p>  <p>O długim okresie stosowania olaparybu świadczą też dane NFZ, zgodnie z którymi z decyzji Ministra Zdrowia o objęciu refundacją olaparybu skorzystało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 423 chore w 2019 r., • 314 chorych w 2018 r., • 215 chorych w 2017 r., • 11 chorych w 2016 r. <p>Powyższe dane spójnie wskazują na kumulującą się liczbę chorych leczonych w programie lekowym, co świadczy m.in. o przechodzeniu z roku na rok chorych będących na terapii przez długi okres czasu.</p> <p>Dodatkowo, zgodnie z wynikami badania Study19, po minimum 5 latach stosowania olaparybu na terapii pozostaje wciąż 13% pacjentek. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535754/pdf/10.1177_1758835919849753.pdf</p>
<p>Uwaga nr 8 Rozdz. 6.3.1., Str. 93-94</p>	<p>Dotyczy odsetka wykonywania testów na obecność BRCA</p> <p><i>„Pewną niepewnością obarczone są założenia w zakresie odsetka pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęto, iż testy będą</i></p>

	<p>wykonywane odpowiednio u [REDAKTOWANO] pacjentów w pierwszym i kolejnych latach analizy, natomiast w wariantcie maksymalnym [REDAKTOWANO] w pierwszym i kolejnych latach analizy. Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazują, że w roku 2018 świadczenie „5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C56, C57, C48 (wraz z rozszerzeniami) rozliczono u jedynie 259 osób.”</p> <p>Uzasadnienie: Przeprowadzanie diagnostyki genetycznej w kierunku wykrywania mutacji BRCA1/2 w ramach świadczenia „5.10.00.0000041” nie jest jedyną możliwością rozliczania diagnostyki. Diagnostyka w kierunku wykrywania mutacji BRCA1/2 jest finansowana także ze środków Ministerstwa Zdrowia w Narodowym Programie Zwalczenia Chorób Nowotworowych, dlatego też Wnioskodawca założył wykonywanie testów na wyższym poziomie niż wynikałoby to z danych NFZ.</p>
<p>Uwaga nr 9 Rozdz. 6.4., Str. 96</p>	<p><u>Dotyczy uwagi Analityków:</u> „Dodatkowo, na obniżenie kosztów płatnika w dłuższym horyzoncie wpływa też fakt, iż przyjęty przez wnioskodawcę średni czas stosowania terapii podtrzymującej po pierwszej linii chemioterapii jest ponad dwukrotnie krótszy niż w raku nawrotowym [REDAKTOWANO]”</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w powyższym fragmencie pojawiła się omyłka pisarska, gdyż średni czas stosowania terapii podtrzymującej olaparybem w raku nawrotowym wynosi [REDAKTOWANO]</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

1. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.